

HEMODIALYSIS PREPARATION

Patent Number: JP9301875

Publication dat : 1997-11-25

Inventor(s): SUGIYAMA YOSHIHIRO; IWAI YUICHI

Applicant(s): SHIMIZU SEIYAKU KK

Requested Patent: JP9301875

Application Number: JP19960116229 19960510

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K33/10; A61K33/00; A61K33/06

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an artificial dialyzing preparation to be used in hemodialysis and free from acetic acid by using bicarbonate ion as an alkalizing agent and a lactic acid-lactate system as a buffering agent.

SOLUTION: A bicarbonate dialyzing preparation composed of an agent A containing sodium ion, potassium ion, calcium ion and magnesium ion and an agent B containing sodium bicarbonate is incorporated with a lactic acid-lactate buffering agent as a pH-modifier. The molar ratio of lactic acid to lactate is 1:(1-5), the lactate is composed mainly of calcium lactate and the content of the lactate ion is 3-10mEq/L at the time of use. Since the artificial dialysis preparation is free from acetic acid, it does not cause a clinical signs caused by acetic acid. A stable preparation free from pH variation even after the storage over a long period can be produced by the use of a non-volatile lactic acid-lactate buffering agent. Especially in the case of a powdery preparation, a stable dialysis preparation free from pH variation even after a long-term storage can be prepared because of the absence of a volatile component.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開号

特開平9-301875

(43)公開日 平成9年(1997)11月25日

(51)Int.Cl. [*]	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 33/10	ACV		A 6 1 K 33/10	ACV
33/00			33/00	
33/06			33/06	

審査請求 未請求 請求項の数6 O.L (全5頁)

(21)出願番号	特願平8-116229	(71)出願人	391030963 清水製薬株式会社 静岡県清水市宮加三235番地
(22)出願日	平成8年(1996)5月10日	(72)発明者	杉山 善弘 静岡県清水市宮加三235番地 清水製薬株 式会社内
		(72)発明者	岩井 優一 静岡県清水市宮加三235番地 清水製薬株 式会社内

(54)【発明の名称】 血液透析製剤

(57)【要約】

【目的】 血液透析に使用する人工透析用製剤として、
酢酸を含まないことを特徴とする製剤を提供するもので
ある。

【構成】 アルカリ化剤として重炭酸イオンを用いる重
炭酸透析製剤において、その緩衝剤として乳酸-乳酸塩
系を用いることを特徴とする人工透析製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 腎不全患者等に対する血液透析に用いる製剤であり、アルカリ剤として重炭酸イオンを用いる重炭酸透析製剤において、緩衝剤として乳酸-乳酸塩系を用いることを特徴とする人工透析製剤。

【請求項2】 腎不全患者等に対する血液透析に用いる製剤であり、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを含有するA剤および炭酸水素ナトリウムを含有するB剤からなる組合せ製剤で構成する重炭酸透析製剤において、緩衝剤として乳酸-乳酸塩系を用いることを特徴とする請求項1記載の人工透析製剤。

【請求項3】 透析用電解質、炭酸水素ナトリウムおよびブドウ糖を含有する血液透析用粉末製剤において、緩衝剤として乳酸-乳酸塩系を用いることを特徴とする請求項1記載の人工透析製剤。

【請求項4】 乳酸塩が乳酸カルシウムを主体とすることを特徴とする請求項1～3記載の人工透析製剤。

【請求項5】 乳酸と乳酸塩とのモル比が1：1～5であることを特徴とする請求項1～4記載の人工透析製剤。

【請求項6】 使用時における乳酸イオンの含有量が3～10mEq/Lであることを特徴とする請求項1～5記載の人工透析製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、腎不全等の患者に対する血液浄化を目的として行われる血液透析（人工透析）に用いる透析剤であり、特にアルカリ化剤として重炭酸イオンを用いる改良された重炭酸透析用製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】慢性腎不全患者等に対して行われる血液浄化療法の最もポピュラーな療法の一つとして血液透析療法（人工透析療法）がある。

【0003】この療法は、1914年アベル（Abel）によって血液透析により尿毒症起因物質を除去することが提唱され、その後改良を積み重ねて現在のような療法となっている。現在、日本国内でも14万人にのぼる患者がこの治療を受けていると言われている。このような透析治療における目的としては、老廃物の除去、除水を行なうほかに、血清電解質濃度の改善、酸塩基平衡のは正等を挙げることができる。

【0004】透析剤におけるアルカリ剤は、特に酸性血となりやすい透析患者のアシドーシス改善のために作用するが、血液透析製剤ではその用いるアルカリ剤により重炭酸透析と酢酸透析の2つに大別されている。

【0005】人間の血液中のアルカリ剤は、通常、そのほとんどが重炭酸イオンとして存在しているが、酢酸、クエン酸、コハク酸および乳酸等もクレブス（Krebs

s）回路を経て重炭酸イオンに変換されることから、同様のアルカリ剤として取り扱われている。

【0006】血液透析にあたっては、上述のようにヒト血液成分である重炭酸イオンを利用した重炭酸透析が行われてきたが、重炭酸イオンは他の重要な電解質成分であるカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと不溶性の沈殿を生成することから、製剤として一剤化することが不可能であった。そのため、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを含む製剤（A剤）と重炭酸イオンを含む製剤（B剤）の2剤組合せ製剤としてしか提供出来ず、用時混合希釈して使用する製剤が提供されてきた。

【0007】これに対して、アルカリ剤として酢酸を用いる酢酸透析製剤は一剤化が可能であり、また、常に安定した透析液を提供できることから、その後、酢酸透析が広く一般的に普及することとなった。

【0008】しかしながら、近年のダイアライザー性能の向上に伴って酢酸が代謝速度以上に過度に負荷され、特に透析直後の血中の酢酸濃度が高くなることにより、心筋抑制作用や血管拡張による血圧低下などいわゆる循環器に悪い影響を与えるようになり、アセテート不耐症をはじめとする種々の不都合が表面化してきた。そのため現在では、アルカリ剤として炭酸水素ナトリウムを用いた重炭酸透析が再び主流となってきているが、製剤として一剤化することは不可能なままである。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】血液透析治療においては、老廃物の除去、除水および血清電解質濃度の改善の他に、酸塩基平衡のは正も行うことから、使用時における人工透析製剤のpHは正常血液pHとほぼ等しいことが必要であり、通常、7.0～7.8程度に調整されている。

【0010】また、重炭酸透析製剤においては重炭酸イオンに緩衝作用がないことから、透析液の安定性を保つために、透析液もしくは透析液調製用の高濃度製剤のpH調整剤として使用する酸に緩衝作用をもたせ上記のようなpHに調整される。

【0011】重炭酸透析は血中の酢酸濃度の増加という酢酸透析の欠点をカバーするために行われていることが多いにもかかわらず、現行の重炭酸透析製剤ではpH調整剤および／または緩衝剤として酢酸-酢酸塩緩衝系が用いられ、重炭酸透析製剤中には3～15mEq/Lの酢酸が含有されている。

【0012】酢酸は元来生体内にほとんど存在しないため（0.1mEq/L以下）、透析中における頭痛、血圧低下等の臨床症状の発現が問題となっており、特に近年のダイアライザー性能の向上に伴って酢酸が過度に負荷され循環器に悪い影響を与えるようになり、アセテート不耐症をはじめとする種々の不都合が表面化しており、酢酸を含まない透析製剤の開発が求められている。

る。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明はこのような問題点を解決するために鋭意検討した結果完成されたものであって、血液透析に使用する人工透析用製剤として、酢酸を含まないことを特徴とする製剤を提供するものである。更に詳しくは、本発明は、(1) アルカリ化剤として重炭酸イオンを用いる重炭酸透析製剤において、pH調整剤として乳酸-乳酸塩系緩衝剤を用いることを特徴とする人工透析製剤、(2) 腎不全患者等に対する血液透析に用いる製剤として、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを含有するA剤および炭酸水素ナトリウムを含有するB剤からなる組合せ製剤で構成する重炭酸透析製剤において、pH調整剤として乳酸-乳酸塩系緩衝剤を主体に用いることを特徴とする人工透析製剤、(3) 透析用固体電解質、炭酸水素ナトリウムおよびブドウ糖を含有する血液透析用製剤において、緩衝剤として乳酸-乳酸塩系を用いることを特徴とする人工透析製剤、(4) 乳酸塩として乳酸カルシウムを主体とすることを特徴とする人工透析製剤、(5) 乳酸-乳酸塩系の緩衝剤に使用する乳酸と乳酸塩とのモル比が1:1~5であることを特徴とする人工透析製剤、(6) 使用時の濃度として乳酸イオンの含有量が3~10mEq/Lであることを特徴とする人工透析製剤、に関するものである。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明における重炭酸透析製剤としては、ヒト血清電解質に存在するイオン種が用いられ、その含有量は、ヒト血清における電解質濃度にほぼ等しい濃度とすることが望ましい。例えば、用時希釈後の濃度として、ナトリウムイオン；130~145mEq/L、カリウムイオン；1~4mEq/L、カルシウムイオン；2~4mEq/L、マグネシウムイオン；0~2mEq/L及びブドウ糖；0~200mg/dL等を含有し、更に、炭酸水素イオンおよび乳酸イオン等のアルカリ化剤の総含有量として28~40mEq/L程度配合させることが出来る。

【0015】本発明においては、透析液の安定性を保つために、透析液もしくは透析液調製用の高濃度製剤pH調整剤として、乳酸-乳酸塩系緩衝剤を採用する。乳酸塩を構成する金属としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛等を挙げることが出来る。

【0016】乳酸-乳酸塩緩衝剤に用いる乳酸と乳酸塩の比率としては、用いる金属によって異なるが、好ましくはモル比で1:1~5の範囲内、モル比で2:3~

8の範囲内であることが特に好ましく、更には1:2~3の範囲内が好ましい。

【0017】含有させる乳酸イオンの量としては、用時希釈後の濃度として3~12mEq/Lになるような範囲の量、特に好ましくは4~10mEq/Lになるような範囲の量で配合される。また、本発明のpH調整剤としては乳酸緩衝剤を主とし、必要に応じて少量の塩酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸等を併用した緩衝剤・pH調整剤とすることもできる。

【0018】これらは、不溶性の炭酸カルシウムの沈殿を生成させないために、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムを含む製剤(A剤)と炭酸水素イオンを含む製剤(B剤)の2つからなる組合せ製剤とし、用時混合希釈して使用するのが好ましい。

【0019】組合せ製剤とした場合の用時における混合希釈方法としては、例えば、B剤1容と水26容を混合してB剤希釈液とし、このB剤希釈液34容をA剤1容と混合することにより使用時の血液透析製剤とすることが出来る。これらの血液透析製剤のpHとしては、用時希釈後のpHがヒト正常血液に近いpHとなるように調整する。

【0020】また、本発明の透析剤は用時に溶解して調製する粉末製剤または固形製剤であっても良い。例えば、粉末製剤の場合、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、乳酸および乳酸塩を含むA剤を造粒して顆粒剤とすることもできる。この場合には、炭酸水素ナトリウムから成る粉末B剤を組み合わせた組合せ製剤とし、使用時に透析現場にてそれぞれ溶解し、混合希釈して使用する。

【0021】このようなA剤粉末製剤に配合する乳酸塩としては、通常、粉末として提供される乳酸カルシウム等を主体として使用することが望ましい。また、これらの粉末製剤にはブドウ糖をA剤および/またはB剤に添加した製剤にすることもでき、また、ブドウ糖を別剤として用時に同時に溶解する3剤の組合せ製剤とすることもできる。

【0022】

【実施例】

【実施例1】表1に示す处方量(处方1~6)の薬剤をそれぞれ量り、A剤は7Lの水に溶解した後、10Lにメスアップして製し、B剤は10Lの水に溶解した後、12.6Lにメスアップして所望の处方(表2)の人工透析製剤を得た。(表中に記載した量は100%換算の理論値である。使用した乳酸ナトリウムの規格は局外規、乳酸及び塩酸の規格は局方品である。)

【表1】

人工透析製剤处方表

A剤(g/10L)	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5	処方6
塩化ナトリウム	2240	2209	2291	2270	2270	2168
塩化カリウム	52	52	52	52	52	52
乳酸カルシウム	135	162	162	162	162	162
塩化マグネシウム	36	36	36	36	36	36
乳酸ナトリウム	118	—	118	118	118	235
乳酸	63	95	95	—	—	—
塩酸	—	—	—	26	26	13
ブドウ糖	350	350	524	350	—	350
B剤(g/12.6L)						
炭酸水素ナトリウム	810	883	824	854	765	765

【表2】

希釈混合後の組成表(用時調製濃度)

	理論組成値(mEq/L)					
	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5	処方6
Na ⁺	140	138	143	143	140	138
K ⁺	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Ca ⁺⁺	2.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Mg ⁺⁺	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
乳酸イオン	6.0	6.0	9.0	6.0	9.0	9.0
Cl ⁻	112	108	112	116	113	110
CO ₃	27.5	30	28	29	26	26
ブドウ糖(mg/dL)	100	100	150	100	—	100

【0023】B剤1容と水26容を混合してB剤希釈液とし、このB剤希釈液34容をA剤1容と混合して用時の透析剤を調製した。用時調製後のpH変動および沈殿生成の観察を行った結果、表3に示すようにpH変動は

少なく、また沈殿生成もない安定した製剤であった。

(- : 沈殿生成無し、± : 判定不能、+ : 沈殿生成)

【表3】

希釈調製後のpH変化および沈殿の観察

	原液pH (A剤)	希釈調製液のpH					
		調製直後	1時間後	3時間後	6時間後		
処方1	3.50	7.46	—	7.51	—	7.53	—
処方2	3.18	7.37	—	7.47	—	7.63	—
処方3	3.63	7.48	—	7.53	—	7.54	—
処方4	3.38	7.39	—	7.42	—	7.41	—
処方5	3.63	7.35	—	7.42	—	7.39	—
処方6	3.38	7.61	—	7.64	—	7.65	—

【0024】〔実施例2〕塩化ナトリウム23520g、塩化カリウム520g、塩化マグネシウム360g、乳酸カルシウム1620gおよびブドウ糖3500gをとり搅拌混合した後、乳酸95gおよび水を噴霧して練合造粒した。その後、乾燥機で乾燥して所望のA剤粉末製剤を得た。(処方7)

【0025】得られたA剤粉末製剤を別々の5箇所から3047gを量り、水に溶解して10Lとした液を製剤原液として、この原液を35倍に希釈した液について各成分の含量測定を行った結果、表4に示すように各成分含量のばらつきは少なく、分散性のよい粉末製剤であった。

【表4】

希釈混合後の含量測定結果（実施例2）

	含量 (mEq/L)				
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目
Na ⁺	115.3	115.0	115.1	114.8	115.2
K ⁺	2.02	1.97	1.99	1.98	2.01
Ca ⁺⁺	3.03	2.99	3.01	3.05	3.03
Mg ⁺⁺	1.00	0.98	1.01	0.98	0.99
Cl ⁻	118.6	118.3	118.4	118.2	118.8
乳酸イオン	5.89	5.95	5.96	5.90	5.96
ブドウ糖(mg/dL)	99.8	99.7	99.8	99.6	99.8

【0026】[実施例3]表5に掲げる処方量(処方8～10)について、実施例2と同様にA剤粉末透析製剤を製した結果、同様に、各成分含量のばらつきが少ない分散性のよい粉末製剤が得られた。

【表5】

粉末透析剤処方(A剤粉末製剤)

A剤(g)	処方8	処方9	処方10
塩化ナトリウム	2352	2332	2291
塩化カリウム	52	52	52
塩化カルシウム	26	—	—
乳酸カルシウム	108	162	162
塩化マグネシウム	36	36	36
乳酸ナトリウム	—	39	118
乳酸	63	95	95
ブドウ糖	350	350	350

【0027】また、実施例2(処方7)および実施例3(処方8～10)により得られた粉末透析剤をそれぞれ3047g、2987g、3066gおよび3104gを量り、水に溶解して10Lとした液をA剤とし、組み合わせるB剤として824gの炭酸水素ナトリウム粉末を量り、水に溶解して12.6Lとした(用時希釈濃度として、CO₃²⁻濃度=28mEq/L)。

【0028】B剤1容と水26容を混合したB剤希釈液34容を、A剤1容と混合した透析液について、用時調製後のpH変動および沈殿生成の観察を行った結果、表6に示すようにpH変動は少なく、また沈殿生成もない安定した製剤であった。(－：沈殿生成無し、±：判定不能、+：沈殿生成)

【表6】

希釈調製後のpH変動および沈殿の観察

	原液pH (A剤)	希釈調製液のpH					
		調製直後	1時間後	3時間後	6時間後		
処方7	3.23	7.48	—	7.58	—	7.57	—
処方8	3.26	7.65	—	7.72	—	7.74	±
処方9	3.38	7.47	—	7.52	—	7.55	—
処方10	3.63	7.48	—	7.53	—	7.54	—
						7.55	—
						7.51	—

【0029】

【発明の効果】このように本発明における人工透析用製剤では酢酸を含まないことから、酢酸を原因とする臨床症状を起こさない、極めて優れた重炭酸透析製剤を提供することができる。また、揮発性でない乳酸-乳酸塩系

緩衝剤を使用することから、長期間保存してもpH変動のない安定な透析用製剤を提供することが出来る。とくに粉末製剤として製する場合、揮発成分を含まないことから、長期保存によつてもpH変動のない安定した透析製剤を提供することが出来る。